

B34090/2

PARASITOLOGIE

EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION EN FER SUR L'INFECTION PALUSTRE

Par J.-P. CHIPPAUX (*), D. SCHNEIDER (**), A. APLOGAN (**), J.-L. DYCK (**) & J. BERGER (**) (***)

RÉSUMÉ

Une étude a été réalisée dans un village du sud Togo chez 241 enfants de 6 à 36 mois répartis en deux groupes par tirage aléatoire. Le premier groupe (G1) a reçu 2,5 mg.kg-1 de bétaïne ferreux chaque jour pendant 3 mois, l'autre groupe (G2) un placebo d'aspect identique. L'administration des comprimés s'est faite en double aveugle. Un troisième groupe d'enfants (G3) a été constitué à partir des deux précédents et ne comporte que des enfants fortement anémiés qui ont reçu une supplémentation en fer. Un premier bilan établi avant tout traitement (T0), a été suivi d'un deuxième bilan identique à la fin de la supplémentation (T3) et d'un dernier, 6 mois après l'arrêt du traitement (T6) dans les trois groupes. Ce bilan comprenait la recherche de nombreux paramètres cliniques et biologiques parmi lesquels une mesure de la parasitémie palustre et le titrage des anticorps antipalustres en immunofluorescence. La supplémentation est intervenue pendant la période de transmission maximale du paludisme à Plasmodium falciparum, c'est-à-dire au cours de la saison des pluies.

Les indices plasmodiques de chacun des trois groupes aux trois temps de l'étude ne sont pas significativement différents. Les densités parasitaires moyennes décroissent nettement au cours de la saison des pluies et après celle-ci, sans que les différences entre les groupes soient significatives. La fréquence de fortes parasitémies (> 10 000 globules rouges parasités par mm3, considéré comme seuil pathogène), identique dans tous les groupes, s'abaisse sensiblement en fin de saison des pluies et en saison sèche. Enfin, l'évolution des anticorps antipalustres ne montre aucune variation entre les trois groupes.

Nous n'avons pas constaté, dans la tranche d'âge de 6 à 36 mois, que la supplémentation en fer modifie la sensibilité de l'organisme à l'infection palustre ni sa réponse.

Mots-clés : PALUDISME, FER, SUPPLÉMENTATION, TOGO.

SUMMARY

Iron supplementation effect on malaria infection.

An iron supplementation trial had been performed in a southern village of Togo during the rainy season when occurs malaria transmission. 241 infants from 6 to 36 months old were matched in two randomised groups. The first one (G1) received oral iron supplementation every day during three months. The second group (G2) received placebo.

(*) Entomologiste médical ORSTOM, Antenne OCCGE de Cotonou, Bénin. Adresse actuelle : Centre Pasteur, BP 1274, Yaoundé, Cameroun.

(**) Nutritionnistes ORSTOM, Centre ORSTOM de Lomé.

(***) Manuscrit n° 1072. Séance du 13 mars 1991.

ORSTOM Fonds Documentaire

N° : 34097

Cote : B

ex 1

Tablet administration was double blind made. A third group (G_3) had been created from two others with anaemic infants and received daily iron supplementation. Three biological and clinical surveys were done, i) before the trial (T_0), ii) after supplementation (T_1) and iii) six months later (T_2). Several parameters were studied including malaria parasite density and titration of malaria antibodies.

For each group the prevalence of *Plasmodium falciparum* was identical in the three surveys. Means of parasite density decreased during and after rainy season but variations were not significant. High parasitaemia frequency (i.e. > 10 000 parasited red cells per mm^3 , considered as pyrogenic threshold) were identical in all groups and decreased after rainy season. Antibodies titers did not show any variation in the three groups. It seems that iron supplementation did not modify in 6 to 36 months infants the susceptibility to malaria nor the organism response.

Key-words: MALARIA, IRON, SUPPLEMENTATION, TOGO.

INTRODUCTION

Le rôle du fer dans la résistance ou la susceptibilité aux infections en général et au paludisme en particulier est très controversé.

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'accès palustres confirmés survenant au décours d'une supplémentation en fer (BYLES and D'SA, 1970; MASAWA *et al.*, 1974; MURRAY *et al.*, 1978). OPPENHEIMER *et al.* (1986) ont montré lors d'une étude en double aveugle, que la supplémentation en fer augmentait le risque d'infection palustre. Plus récemment, IHEANACHO *et al.* (1990) ont observé l'inhibition de la schizogonie de *Plasmodium falciparum* en culture en présence d'un chélateur du fer.

En revanche, plusieurs auteurs notent une plus grande susceptibilité à l'infection, se traduisant par une morbidité accrue, chez les enfants carencés en fer (ANDELMAN and SERED, 1966; HIGGS and WELLS, 1973; PEARSON and ROBINSON, 1976).

Nous avons étudié l'effet de la supplémentation en fer chez des enfants de 6 mois à 3 ans dans un village du sud Togo en région d'holoendémie palustre.

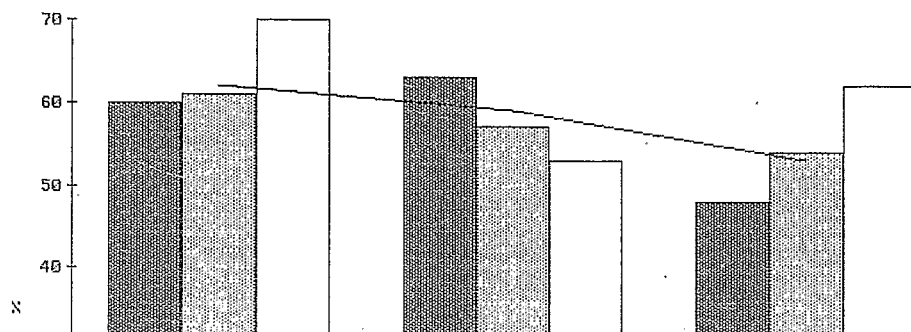
MATÉRIEL ET MÉTHODE

a) Population.

L'étude a été conduite dans un village du sud Togo à 50 km environ de Lomé. 241 enfants de 6 mois à 3 ans ont été répartis par tirage aléatoire dans deux groupes. Le premier (G_1) a reçu une supplémentation en fer quotidienne *per os* de 2,5 mg.kg⁻¹ de bétaine ferreux. Le deuxième groupe (G_2) a reçu un placebo d'aspect identique. La prise des comprimés s'est faite, en double insu, sous le contrôle de l'un de nous pendant trois mois. Pour des raisons éthiques, les enfants présentant une anémie sévère (hémoglobine < 80 g.l⁻¹) ont été exclus de leur groupe respectif pour constituer un troisième groupe (G_3) et ont reçu une supplémentation en fer. Les trois groupes ont été suivis de façon identique au cours de l'étude.

La supplémentation s'est effectuée au cours de la saison des pluies qui correspond au maximum de transmission du paludisme dans cette région (AKOGBÉTO *et al.*, en préparation; CHIPPAUX et AKOGBÉTO, sous presse).

b) *Analyses.*



a) *Indices plasmodiques* (fig. 1).

Les indices plasmodiques ne sont pas significativement différents d'un groupe à l'autre, ni d'une période à l'autre de l'étude. Le seuil de probabilité est constamment supérieur à 25 %.

b) *Densités parasitaires* (fig. 2).

La différence de densité parasitaire moyenne entre le groupe supplémenté (G_1) et le groupe placebo (G_2) n'est jamais significative (au seuil de $p > 0,35$). Les sujets sévèrement anémiés (G_3) présentent, avant la supplémentation, des parasitémies franchement plus élevées, à la limite du seuil de significativité par rapport au groupe supplémenté ($t = 1,80$; $p < 0,08$) et par rapport au groupe placebo ($t = 1,48$; $p < 0,15$). Après la supplémentation, la différence de densité parasitaire n'est plus significative ni avec le groupe supplémenté ($t = 0,68$; $p > 0,50$), ni avec le groupe placebo ($t = 0,06$; $p > 0,95$). Six mois après l'arrêt de la supplémentation, la différence de densité parasitaire moyenne entre le groupe sévèrement anémié et le groupe supplémenté redevient significativement limite ($t = 1,47$; $p < 0,15$), mais pas avec le groupe placebo ($t = 0,94$; $p > 0,35$).

c) *Fréquence de densités parasitaires élevées.*

Selon les auteurs le seuil pyrogénique de la parasitémie évolue entre 2 000 CRP/ mm^3 (CAMPBELL *et al.*, *op. cit.*) et 10 000 CRP/ mm^3 (GARDNER *et*

La fréquence de parasitémiés supérieures à 3 000 GRP/mm³ n'est pas significativement modifiée par la supplémentation en fer. En revanche, la baisse de fréquence des parasitémiés supérieures à 3 000 GRP/mm³ au cours de l'étude est significative ($\chi^2 = 20,84$; ddl = 2; $p < 0,0001$ dans le groupe supplémente; $\chi^2 = 28,24$; ddl = 2; $p < 0,00001$ dans le groupe placebo; $\chi^2 = 17,36$; ddl = 2; $p < 0,001$ dans le groupe des enfants sévèrement anémiés avant la supplémentation). Cette baisse de la fréquence des fortes charges plasmodiales, liée aux variations saisonnières et, sans doute, au traitement antimalarique dont ont bénéficié tous les enfants, est identique dans chaque groupe d'enfants (fig. 3).

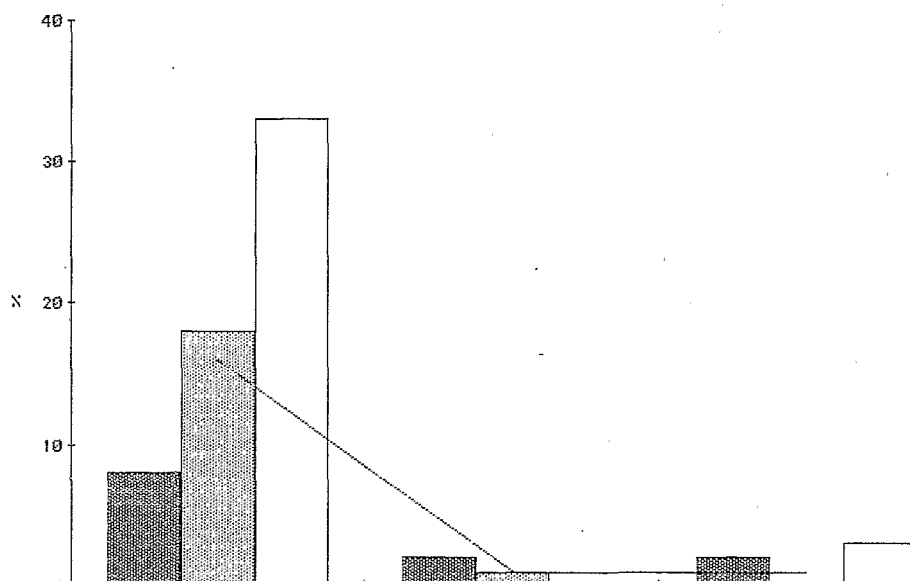
Les différences de fréquences de parasitémiés supérieures à 10 000 GRP/mm³ ne montrent aucune évolution significative en fonction de la supplémentation (fig. 4). La même variation saisonnière que pour le seuil de 3 000 GRP/mm³, quoique plus discrète, s'observe ici.

d) Anticorps antipalustres (fig. 5).

Aucune variation significative n'apparaît dans l'évolution des titres moyens d'anticorps ni en fonction des groupes, ni en fonction du temps.

DISCUSSION

OPPENHEIMER *et al.* (1986) avaient observé une augmentation de la prévalence palustre au cours de l'année suivant l'administration parentérale de fer. Toute-



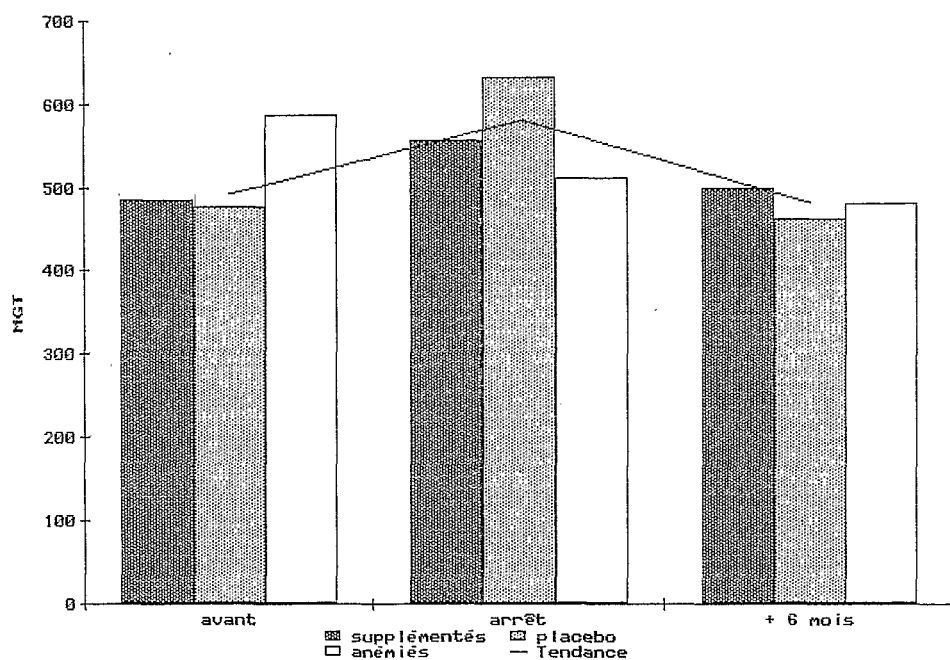


Fig. 5. — Évolution du titre des anticorps.

fois, ils n'avaient pas démontré la gravité particulière de l'infection chez les nourrissons supplémentés par rapport à un groupe placebo.

Nos résultats, chez des enfants plus âgés dans l'ensemble, et après une supplémentation *per os* de trois mois, ne semblent pas confirmer cette observation. En revanche, nous sommes en parfait accord avec HARVEY *et al.* (1989) qui concluent également à l'absence d'effet significatif de la supplémentation en fer sur l'indice

évalués par la fréquence des fortes charges parasitaires observées. Outre les symptômes cliniques de l'accès palustre, la densité parasitaire est un facteur diagnostique important. Selon CHIPPAUX *et al.* (sous presse), une parasitémie supérieure à 3 000 GRP/mm³ est suffisante pour expliquer un épisode fébrile chez l'enfant vivant dans cette région d'Afrique, alors que GAZIN *et al.* (1988), dans une autre

Commentaire en séance : 13 mars 1991

COMMENTAIRE DE MONSIEUR A. CÉNAC

« L'action du fer n'est probablement pas la même suivant le statut en fer des enfants, même chez ceux qui ne sont pas anémiques. D'après notre expérience, le statut en fer dans une population rurale d'Afrique de l'Ouest est très souvent bas, mais il existe une grande hétérogénéité. »